FORMACION CONTINUADA

QUIMIOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL PALUDISMO EN LOS TRABAJADORES DEL MAR

A.Vicente Luelmo y S. Navarro Comet.

Servicio de Sanidad Marítima. Instituto Social de la Marina.Madrid

RESUMEN
La incidencia de paludismo en los trabajadores del mar españoles que desarrollan su actividad en areas epidémicas nos preocupa. Este artículo pretende actualizar nuestros conocimientos sobre: parasitología, distribución geográfica, clínica, medios diagnósticos, medidas de prevención, farmacología y resistencias medicamentosas a esta enfermedad.
Palabras Clave: Paludismo, Quimioprofilaxis. España

SUMMARY
Malaria incidence among Spanish seafarers working in endemic areas worries us. That's why the purpose of this paper is to update our knowledge about parasitology, geographical distribution, clinical history, diagnostic procedures, preventive measures, pharmacology and drugs resistance of this illness.
Key Words: Malaria. Chemoprofilaxis. Spain

INTRODUCCIÓN

El paludismo es una enfermedad infecciosa que por su morbi-mortalidad supone uno de los mayores retos para la Salud Pública. En 1990 la Organización Mundial de la Salud estimó en 2000 millones las personas que vivían en zonas palúdicas y cifró la incidencia en 270 millones de nuevos casos, responsables de 1-2 millones de muertes al año [1,2].

En Europa los últimos casos autóctonos se dieron en Grecia en 1975. No obstante en las zonas mediterráneas se dan circunstancias ecológicas que fácilmente harían posible su reintroducción, en Turquia se han notificado casos en la actualidad. En España el último caso se produjo en 1961; a partir de 1964 se consideró erradicado de nuestro país [3].

Sin embargo, siguen viéndose casos de paludismo importado, en el año 1991 se declararon 159 casos de paludismo importado, de los cuales 19 correspondían a trabajadores del mar (14 trabajadores extranjeros y 5 españoles) [4]. Por contra en un estudio realizado sobre los trabajadores del mar españoles de la provincia de Huelva se comprobó que se habían producido 30 casos de paludismo en el mismo período [5]. Todo ello debe hacernos pensar que la declaración de esta enfermedad no se hace de la forma adecuada y por consiguiente se deberían arbitrar los mecanismos oportunos que pudieran permitirnos conocer la realidad del paludismo importado en nuestro medio y en toda España. La mayor parte de los paludismos declarados en España se deben a españoles que viajan a zonas palúdicas, y dentro de este grupo destacan especialmente los trabajadores del mar.

En la actualidad, el médico que toma decisiones sobre profilaxis y tratamiento del paludismo se encuentra ante la necesidad de actualizar tanto sus conocimientos en farmacología como los de parasitología y la distribución geográfica de las formas de paludismo así como las resistencias a los medicamentos.

De las cuatro especies de Plasmodium que causan el paludismo en el hombre (P. vivax, P. ovale, P. malariae, P. falciparum) la que más nos interesa por su extensión en Africa y su importancia clínica es el producido por el P.falciparum; debido principalmente a su mortalidad (10%) y a su frecuencia en las zonas donde faena la flota española. El P. vivax es raro en Africa, debido a que los africanos carecen de la proteína que actúa de receptor del merozoito. Tanto el P. ovale como el P. malaria se encuentran en Africa Occidental[6].

CLÍNICA

El paludismo grave y complicado está causado por el P. falciparum. Casi siempre sobreviene tras un ataque sin complicaciones que no se ha tratatado a tiempo, bien por un error de diagnóstico o por otras razones, pero a veces puede tener un desarrollo muy súbito.

El cuadro clínico del paludismo no complicado por P. falciparum es muy variable y simula el de otras muchas enfermedades . La fiebre es muy frecuente, pero puede

faltar en algunos casos de parasitación baja; al principio suele ser persistente y puede ir acompañada de intensos escalofrios. Por lo común, el paciente aqueja fiebre, cefalea , mialgias y malestar general ; en la exploración física, el higado y el bazo pueden aparecer palpables. En las zonas no endémicas o poco endémicas, este cuadro clínico puede diagnosticarse erróneamente como el de la gripe. El dolor abdominal, los vómitos, la diarrea, la obnubilación o incluso la aparición del herpes labial son inconstantes.

El paludismo genera fundamentalmente un problema intravascular capilar, con la consiguiente anoxia hística. A menos que se diagnostique y trate a tiempo, el cuadro clínico se agrava con alarmante rapidez, entrañando a veces consecuencias mortales(Tabla I) [7].

Tabla 1. Clínica del paludismo grave y/o complicado

Alteraciones Hidroelectroliticas	Hemorragias (c.i.d)
Coma profundo (paludismo cerebral)	Shock circulatorio
Hiperparasitemia (> 5%)	Insuficiencia renal
Edema de pulmon	Anemia
Convulsiones	Hipoglucemia

MÉTODOS DE BARRERA

Es conveniente recordar que ningún medicamento antipalúdico ofrece una protección completa y que la primera medida de elección para la profilaxis del paludismo deben ser los métodos de barrera[8]. Las siguientes medidas son efectivas para reducir el riesgo de picadura del mosquito [9]:

a.- **Sobre el individuo**:

a.1.- Si es posible hay que evitar salir entre el anochecer y el amanecer, que es cuando el mosquito normalmente pica. Llevar ropa de manga larga y pantalones largos en las salidas nocturnas. Evitar los colores oscuros porque atraen a los mosquitos.

a.2.- Aplicarse repelentes sobre la superficie de la piel expuesta, eligiendo uno que contenga N,N-dietil-m-toluamida o dimetil ftalato. En el mercado existen diversos preparados tanto en sprays como en lociones. Su principio activo es dietiltoluamida (Miljex [R], Relec [R], Elinwas [R]) o el estracto de citronela (Mousti- dose [R]).

b.- **Sobre los alojamientos:**

b.1.- Alojarse en buenos edificios que tengan un buen mantenimiento y que estén en la zona más desarrollada de la ciudad.

b.2.- Las puertas y ventanas deben disponer de telas metálicas que impidan la entrada de mosquitos, si no es así deben estar cerradas toda la noche.

b.3.- Si las condiciones del lugar permiten la entrada de mosquitos, colocar una mosquitera sobre la cama, con los bordes remetidos bajo el colchón y asegurándose de que está íntegra y de que no hay mosquitos en el interior; se puede aumentar la protección impregnando la mosquitera, las ventanas o las puertas con permetrina o delta- metrina [10].

b.4.- Utilizar sprays antimosquito o insecticidas de conexión a la red o que funcionan con pilas y que disponen de tabletas impregnadas con piretroides o quemar tiras impregnadas con piretroides por la noche en los dormitorios.

b.5.- No son de utilidad ni los repelentes electrónicos zumbadores, ni la ingesta de comprimidos de vitamina B_1.

c.- **Sobre el barco**:[11]

c.1.- Tener en cuenta que en un barco fondeado pueden presentarse mosquitos incluso a una distancia de 2-3 Km. de la costa. Han aparecido casos de paludismo en barcos que navegan en esta zona paralela a la costa.

c.2.- Los mosquitos son atraídos especialmente por desperdicios y pequeños charcos en la cubierta. Por este motivo la cubierta y los corredores deberán mantenerse limpios y secos.

c.3.- No tener recipientes o sitios donde el agua pueda quedar remansada (incluso, p.ej., el agua del rocío mañanero). En estas pequeñas cantidades de agua, el mosquito puede depositar sus huevos. Debe tenerse especial cuidado con los botes salvavidas y mantenerlos secos, y los depósitos de agua de lluvia deberán ser trasvasados o vaciados, y fregados.

c.4.- Las bolsas (mejor de plástico) o los cubos de basura deberán sellarse correctamente: con esta simple medida a menudo disminuye espectacularmente la plaga de mosquitos, especialmente en aquellos barcos que están atracados en puerto o navegan cerca de la costa.

c.5.- La cocina estará bien ventilada pero se cubrirán las puertas y ventanas con redes metálicas antimosquito.

c.6.- Si a pesar de todas las medidas los mosquitos penetran en los camarotes, se utilizará un spray insecticida (Baygon[R], Raid [R], etc). Se debe rociar especialmente debajo de mesa y sillas y en los rincones oscuros. Después de usar el insecticida se debe esperar un rato antes de entrar en el camarote.

c.7.- La luz a bordo debe ser tenue: la luz atrae a los mosquitos.

QUIMIOTERAPIA

En este apartado trataremos de realizar una revisión de los aspectos farmacológicos de los medicamentos que

pueden utilizarse tanto en la quimioprofilaxis como en el tratamiento:

1.- Cloroquina.	6.- Proguanil
2.- Quinina y quinidina.	7.- Pirimetadina-Sulfadoxina
3.- Primaquina.	8.- Doxiciclina
4.- Mefloquina.	9.- Artemisina y derivados
5.- Halofantrina.	10.- Otros medicamentos

Para entender los mecanismos de actuación de los diferentes fármacos consideramos necesario hacer un breve recordatorio de los ciclos parasitarios. El plasmodio atraviesa dos ciclos en su existencia:

a.- Fase asexuada o esquizogonia, intrínseca es la que produce el paludismo, siendo el hombre el huésped del parásito.

b.- Fase sexuada o esporogonia, extrínseca que se produce en el interior del mosquito Anopheles.

Cuando el mosquito pica a una persona sana le inyecta con la saliva esporozoitos, que a través de la sangre llegan a hígado, desarrollándose aquí las formas preeritrocíticas y que constituyen el período de incubación. Figura 1.

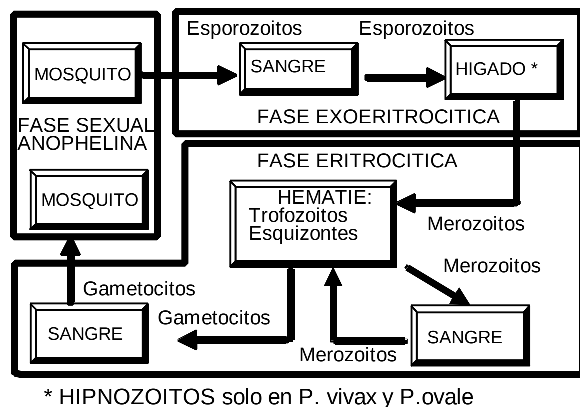


Figura 1: Ciclo Parasitario del Paludismo

A partir de estas formas preeritrocíticas se forman los merozoitos tisulares que penetran en la circulación e invaden los eritrocitos. Donde se desarrollan y se transforman en trofozoitos y esquizontes dando lugar a los merozoitos hemáticos, que se liberan al romperse el hematie y parasitan a otros, repitiéndose el proceso que se denomina esquizogonia eritrocítica. Esta fase es la responsable del período de clínica.

Una vez concluida la fase de esquizogonia eritrocítica los merozoitos se diferencian dentro del hematie y se forman los gametocitos, que no producen clínica y son la forma infectiva para el mosquito.

Cuando el mosquito hembra pica al individuo ingiere los gametocitos y en su organismo se produce la fecundación en el estómago, atraviesa la pared gástrica en forma de ooquineto para formar los ooquistes, que al romperse se liberan los esporozoitos que se acumulan en las glándulas salivares del mosquito, listos para transmitir la enfermedad a otro individuo. Este proceso de reproducción sexual se denomina esporogonia.

1.- **Cloroquina**

La cloroquina (Resochin^R, Nivaquine ^R) pertenece al grupo de las 4-aminoquinolinas. Se utiliza para el tratamiento y quimioprofilaxis de todos los tipos de malaria en aquellas áreas donde no han aparecido cloroquin-resistencias. Tiene una rápida acción esquizontocida en sangre, es decir, destruye las formas asexuales de la fase eritrocítica del plasmodio y tiene también una discreta actividad gametocida. La acción esquizonticida se debe a la combinación de la cloroquina con el ADN de los parásitos impidiendo su replicación y síntesis. No es activa contra las formas exoeritrocíticas, así que no tiene un efecto curativo radical sobre los paludismos por P. vivax o P. ovale, lo que es causa de formas crónicas recidivantes de paludismo.

La forma de administración más usual es por vía oral. Se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. La concentración máxima de cloroquina en sangre se alcanza de 1 a 6 horas después, existiendo variaciones individuales en las concentraciones sanguíneas. Se distribuye por todo el organismo y tiene gran afinidad por la melanina por lo que tiende a fijarse en la piel y la retina, sobre todo en administración crónica. La eliminación es lenta, en un 98% por orina, siendo su vida media de 5 días aproximadamente [12].

La cloroquina por vía oral es bien tolerada, aunque con cierta frecuencia puede producir náuseas, vómitos, visión borrosa, diarrea, molestias intestinales, dolor de cabeza y fatiga. Los efectos secundarios gastrointestinales se pueden minimizar haciendo coincidir la toma del medicamento con las comidas, y si estos persisten puede ser aconsejable la retirada de la medicación. En raras ocasiones puede aparecer fotosensibilización, anemia aplásica, agranulocitosis, miopatías o alteraciones psiquiátricas.

El uso de cloroquina por vía parenteral no es aconsejable porque los niveles que se alcanzan en sangre son muy variables. Además la inyección intravenosa rápida o las dosis elevadas pueden producir alteraciones cardiovasculares y otros síntomas de sobredosis aguda.

El efecto secundario más grave de la cloroquina es la retinopatía irreversible, que aparece en pocas ocasiones y siempre después de quimioprofilaxis muy prolongadas [13].

Hasta hace pocos años la cloroquina era el arma terapéutica más importante para el tratamiento del

paludismo y su rápida acción contra las formas asexuadas del plasmodio hizo de este medicamento una droga muy apropiada para la quimioprofilaxis. Desde entonces la resistencia a la cloroquina del P. falciparum se ha extendido de forma imparable a casi todo el mundo excepto América Central, Haití, Africa del Norte y algunas áreas de Oriente Medio. No hay constancia todavía de resistencias por parte de P. ovale y P. malariae. A pesar de esto la cloroquina sigue teniendo un importante papel en muchas pautas quimioprofilácticas, ya que sigue siendo eficaz contra algunas cepas de P. falciparum y otras especies de plasmodios.

Sin embargo,en personas con historia previa de psoriasis generalizada o epilepsia, no se debe prescribir cloroquina. Si existen antecedentes de prurito severo después del tratamiento con cloroquina, se debe usar un medicamento alternativo.

Los antiácidos pueden reducir la absorción de cloroquina, por lo que se recomienda sean administrados con 4 horas de diferencia. Así mismo la cimetidina puede reducir significativamente la metabolización y eliminación de la cloroquina y puede aumentar su volumen de distribución, siendo más apropiada la ranitidina si es necesario un tratamiento con un antagonista H_1 ya que tiene poca interferencia con la farmacocinética de la cloroquina [13]. La quinina y la cloroquina en combinación pueden ser antagonistas [14].

La administración conjunta de cloroquina y proguanil puede aumentar la incidencia de úlceras bucales [15]. Otros antiinfecciosos que pueden interferir con la cloroquina son el metronidazol [16] y la ampicilina, que ven reducida su absorción. También puede interferir con la respuesta inmune frente a la vacuna de la rabia.

2.- **Quinina**

La quinina (Quinimax®) o 4-metanolquinolina es un alcaloide que se obtiene de la corteza de la cinchona, es un esquizonticida hemático muy rápido contra todas las especies del Plasmodiun, también tiene actividad gametocida frente a P.malaria y P. vivax pero no contra el P.falciparum. Su mecanismo de acción no se conoce con certeza , se cree que actúa sobre la síntesis del ADN.

La quinina se absorbe bien en el tracto digestivo, y se obtiene la concentración máxima a las 2 horas, siendo su vida media de 10 horas. Siempre que sea posible se administrará por via oral a razón de 10 mgr/Kg cada 8 horas hasta completar 7 días de tratamiento. Pero cuando el paciente esta inconsciente, presenta vómitos o diarrea intensa esta vía no es efectiva por lo que hay que recurrir a la via parenteral. La vía venosa debe ser la de elección pero en forma de perfusión, ya que en emboladas puede producir cardiotoxicidad, con ritmo constante y lento en solución isotónica (5-10ml/kg de peso). La dosis máxima será de 1500 mg/día. La vía intramuscular puede usarse cuando no es posible utilizar la intravenosa, se pueden presentar reacciones locales en el lugar de la inyección(necrosis muscular, abscesos, etc), para evitarlas hay que repartir la dosis entre dos puntos de inyección y si es posible diluir la quinina en suero salino isotónico a una concentración de 60 mgr de quinina / ml y se administrará a intervalos de 12 horas. La vía intramuscular es la más recomendable para utilizar a bordo de los buques.

La quinina no es una droga inocua y puede ocasionar reacciones tóxicas graves cuando presenta concentraciones plasmáticas superiores a los 5mg/l, sin embargo en los enfermos palúdicos con concentraciones superiores pueden no aparecer. Entre los cuadros clínicos que se pueden producir destaca el cinconismo(manifestaciones auditivas, visuales, gastrointestinales y hemáticas), alteraciones nerviosas (cefaleas, somnolencia , depresión del centro respiratorio, coma), alteraciones cardiovasculares (hipotensión, bloqueo auriculoventricular, disritmias, alargamiento del intervalo Q-T y del QRS) y trastornos alérgicos (urticaria y asma). Pero probablemente el efecto secundario más frecuente sea la hipoglucemia causada por hiperinsulinemia y que algunos autores asocian con un peor pronóstico [17].

Así pues, en el tratamiento del paludismo esta contraindicado el uso de la quinina en individuos alérgicos a la quinina, con neuritis óptica, con tinnitus o hipoacusias y debe usarse con precaución en individuos con trastornos de la conducción cardíaca o con insufiencia hepática o renal.

La quinina es el fármaco de elección para el tratamiento del paludismo grave y/o complicado por P. falciparum , para las infecciones graves que han superado la profilaxis con cloroquina y para las infecciones cuyo origen no se conoce. La OMS recomienda una dosis de ataque de 7mg/Kg. administrados durante 30 minutos seguido de una dosis de 10 mg/Kg durante las siguientes 4 horas y repetirla cada 8 horas , si después de 48 horas de tratamiento parenteral el enfermo sigue sin poder recibir tratamiento oral se debe de reducir la dosis a la mitad [18]. También pueden añadirse tetraciclinas a partir del 3º día.

La quinidina es un esteroisomero de la quinina. Probablemente es igual de eficaz que ésta, pero debido a que es un antiarrítmico más potente y con mayor cardiotoxicidad, su uso debe quedar reducido a tratamiento alternativo cuando no se pueda disponer de quinina. Por otra parte sus efectos cardíacos pueden incrementarse en individuos que esten tomando mefloquina, B-bloqueantes, verapamilo o digital (intoxicación digitálica).

3.- **Primaquina**

La primaquina es una 8-aminoquinolina, tiene una acción importante en la cura radical del P.vivax y P.ovale por su actividad como esquizonticida tisular y por su potente acción gametocida y esporonticida puede ser usado para la prevención del paludismo. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se cree que actúa modificando la morfología de las mitocondrias [19].

La primaquina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y por vía intramuscular, distribuyendose rápidamente por todos los tejidos, siendo su vida media de 6 horas.

Entre un 5-10% de los individuos que reciben el tratamiento habitual con primaquina presentan trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, etc.). Cuando se aumenta la dosis puede aparecer una metahemoglobinemia o una anemia hemolítica que pueden ser graves en individuos con deficiencias encimáticas en Glucosa -6-fosfato deshidrogenasa o con NAD-metahemoglobina reductasa, por lo que debe desaconsejarse su uso en estos individuos.

Teóricamente la primaquina puede usarse para la profilaxis causal del paludismo, pero esta posibilidad no es recomendable por su escasa importancia práctica y por la posibilidad de reacciones adversas en el tratamiento crónico. Su uso para la cura radical del paludismo por P.vivax u P.ovale debe quedar reducida a individuos que abandonan las zonas de endemia palúdica.La pauta de tratamiento consiste en 15 mgr. de sustancia base/día durante 14 días, después de haber realizado el tratamiento con cloroquina.

4.- **Mefloquina**

La mefloquina (Lariam[R])es una 4-metanol-quinolina, un compuesto relacionado con la quinina, que actúa como un rápido esquizonticida hemático contra todas las formas de paludismo. También es eficaz frente a los gametocitos de todas las especies salvo al P. falciparum. No se conoce con precisión su mecanismo de acción, pero se sabe que no se une al ADN.

La mefloquina se administra por vía oral, siendo bien absorbida en el tracto gastrointestinal, pero presenta una marcada variación interindividual en el tiempo necesario para conseguir la concentración máxima en plasma. También se ha comprobado que existen diferencias farmacocinéticas entre grupos étnicos y que se absorbe de forma incompleta en pacientes con paludismo complicado [20]. Tiene una larga vida media, pudiéndose detectar en plasma después de 28 días.

Los efectos secundarios más frecuentes producidos por el uso de la mefloquina son nauseas, vómitos, diarrea, mareos y perdida de equilibrio. Los mareos se presentan en el 24% de los pacientes tratados con mefloquina y disminuyen si se reparte la dosis en dos tomas con un intervalo de 8 horas [21]. Aproximadamente el 1% de los pacientes que han usado la mefloquina han presentado trastornos neurológicos o psiquiátricos (ansiedad, depresión, alucinaciones y psicosis agudas [22]). Las alteraciones psiquiátricas tienen más probabilidades de presentarse durante el tratamiento que durante la profilaxis [23]. La mayor parte de las reacciones adversas que aparecen en individuos que toman mefloquina como profilaxis lo hacen después de la primera dosis, por ello Stürchler [21] ha sugerido que se pueden identificar hasta un 40% de los individuos con riesgo de alteraciones neuropsiquiátricas si son controlados después de la primera dosis. También puede producir en el 2% de los individuos bradicardias sinusales y alteraciones en el trazado electrocardiográfico.

La mefloquina esta contraindicada para la profilaxis del paludismo en individuos que tengan antecedentes de enfermedades psiquiátricas o convulsivas y su uso en individuos con trastornos de la conducción cardíaca, en tratamiento con fármacos cardioactivos, insuficiencia renal o hepática debe estar muy limitado.

La mefloquina es un fármaco de elección para el tratamiento del P. falciparum resistente a la cloroquina. Puede utilizarse asociada a la quinina, pero como ambos medicamentos potencian sus efectos neurológicos y cardiovasculares, no deben darse simultaneamente. Se empezará siempre por la quinina, por su acción más rápida y vida media más corta. Al finalizar la pauta con la quinina y después de un intervalo de 12 horas se administrará la mefloquina; nunca al revés. La dosis será de 15 mg. de mefloquina base/kg. hasta un máximo de 1000 mg. en dos dosis [24].

Respecto al uso de la mefloquina como medicamento profiláctico debe restringirse a zonas de multirresistencias y a estancias inferiores a 3 meses [7], aún cuando existen experiencias del uso prolongado de la mefloquina con buenos resultados [25].

5.- **Halofantrina**

La Halofantrina (Halfan[R]) es un fenantrenometanol es un esquizonticida hemático cuyo mecanismo de acción se cree que puede ser doble, por una parte se une a la ferroprotoporfirina IX creando un complejo tóxico que provoca la muerte del parásito [26] y por otra parte produce daño mitocondrial [27].

La halofantrina se administra por vía oral y se absorbe lentamentamente, alcanzando la concentración máxima entre 5-7,5 horas, mientras que su metabolito

activo el N-desbutilhalofantrina la alcanza a las 12-20 horas. Debido a que es un fármaco liposoluble su biodisponibilidad aumenta con las comidas grasas. Se ha comprobado que existen importantes variaciones individuales en relación con la absorción y la eficacia de la halofantrina entre voluntarios sanos y enfermos de paludismo, probablemente debidas a diferenciales raciales, genéticas o por enfermedades intercurrentes [28].

La halofantrina parece ser un fármaco inocuo y bien tolerado. Se han descrito como efectos secundarios la aparición de síntomas digestivos (nauseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) , prurito y erupciones cutáneas. También se han descrito casos aislados de espasmos musculares y contracciones ventriculares prematuras.

Sin embargo, debe usarse con mucha precaución ya que prolonga el intervalo Q-T y puede provocar arritmias ventriculares en individuos susceptibles e incluso provocar la muerte. Estos efectos se pueden acentuar si se toma la halofantrina con otros medicamentos antipalúdicos que pueden enlentecer la conducción cardíaca[7].

La utilización de la halofantrina ofrece una opción importante en el tratamiento del P. falciparum resistente a cloroquina, no así en el resistente a mefloquina debido a las resistencias cruzadas que presentan ambos fármacos. Por otra parte también se han realizado ensayos para su uso en la profilaxis del P.falciparum [29,30], aunque todavía deben de realizarse más ensayos clínicos que nos permitan conocer mejor sus posibilidades.

6.- **Proguanil**

El proguanil (Paludrine[R]) es una biguanida que se descubrió en 1945. Desde entonces se ha venido utilizando como medicamento antipalúdico. El proguanil y el clorproguanil son prodrogas, fármacos inactivos, que actúan a través de sus metabolitos primarios cicloguanil y clorcicloguanil cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la dihidrofolato-reductasa del plasmodio impidiendo la síntesis de ácidos nucléicos del parásito. El proguanil es activo frente a las formas preeritrocíticas y poco esquizonticida. También presenta actividad esporonticida convirtiendo a los gametocitos en no infectivos.

En un estudio realizado en 1987 por Watkins y cols. [31] se demostró que un porcentaje importante (9-20%) de individuos presentan una absorción o metabolismo anormal del proguanil, lo que produce un menor nivel plasmático de metabolitos activos. Otros estudios posteriores (Watkins-90) han confirmado que existen diferencias, entre individuos, en la conversión del proguanil a su metabolito activo. Este hecho provoca que en algunos individuos la quimioprofilaxis antipalúdica no sea eficaz a las dosis habituales.

El proguanil ha sido considerado como el fármaco antipalúdico mejor tolerado a dosis de 100 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes eran las molestias gástricas, alopecia y las úlceras bucales. Desde 1985 se recomienda a dosis de 200 mg/día y asociado a la cloroquina, esto ha provocado que los efectos secundarios hayan aumentado comunicándose más casos de úlceras bucales(la cloroquina aumenta este efecto) [15]. También se ha demostrado que se producen alteraciones de los neutrófilos durante el tratamiento [32]. Pero, probablemente, la complicación más importante sea la anemia megaloblástica y la pancitopenia asociadas a individuos con insuficiencia renal [33].

El proguanil podría utilizarse en la profilaxis causal del P. falciparum, en la supresión de otras formas de paludismo y para reducir la transmisión de la infección. En la actualidad el uso del proguanil en la profilaxis del paludismo está siendo cuestionado, tanto sólo como en combinación con la cloroquina, sobre todo en zonas de multirresistencia de Africa [34]. Sin embargo si parece que la combinación con las sulfonamidas esta dando buenos resultados en Tailandia [35], aunque la OMS no recomienda su uso en el Sureste Asiático.

7.- **Pirimetamina - Sulfadoxina**

La pirimetamina es una 2,4 diaminopirimidina que actúa sobre el ciclo de los folatos, su estructura es muy similar a la de las biguanidas, inhibiendo la dihidrofolato reductasa. Como fármaco antipalúdico tiene la misma actividad que el proguanil pero no actúa sobre los gametocitos.

Las sulfonamidas y las sulfonas también actúan sobre el ciclo de los folatos inhibiendo la dihidropteroato sintetasa. El uso de la combinación pirimetamina - sulfadoxina (Fansidar[R]) está considerado como una asociación farmacológica ideal por ser dos fármacos con una vida media similar y actúan potenciando sus efectos al actuar en dos puntos secuenciales del metabolismo del ácido fólico en el parásito.

Esta combinación ha sido utilizada eficazmente como medicamento antipalúdico en zonas de resistencia a la cloroquina. No obstante, en la actualidad se ha desarrollado un alto grado de resistencia tanto en Africa como en el Sudeste asiático.

Por otra parte, la pirimetamina a las dosis habituales no presenta efectos tóxicos importantes, pero la sulfadoxina se asocia a reacciones cutáneas graves. Se han notificado casos de efectos secundarios importantes en su utilización en la profilaxis antipalúdica, como el síndrome

de Stevens-Jhonsons, eritema multiforme o la necrolisis tóxica epidérmica. La incidencia de reacciones adversas se sitúa entre 1:5000 y 1:8000 y la de la mortalidad entre 1:11000 y 1: 25000. Por tanto la OMS ha dejado de recomendar su uso para la profilaxis del paludismo [36].

8.- **Doxiciclina**

La doxiciclina es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas con una biodisponibilidad del 90% y una larga vida media(12-22 horas). Las reacciones adversas más frecuentes son de tipo digestivo(náuseas, vómitos y diarrea), las alteraciones dermatológicas, especialmente la fotodermatosis y la onicolisis.

La doxiciclina puede potenciar el efecto y/o la toxicidad de los anticoagulantes orales, las sales de litio, los antidiabéticos y la digoxina y su eficacia puede verse reducida por los antiácidos y antiepilépticos.

La doxiciclina es un esquizonticida hemático eficaz pero lento y, por tanto, no debe usarse sola para el tratamiento del paludismo. Sin embargo, si se ha evidenciado una intensa actividad frente a las formas preeritrocíticas, lo que la convierte en un fármaco útil para la profilaxis causal, en algunos estudios se ha demostrado su eficacia protectora frente al P. falciparum (88%) y P.vivax (95%) [37,38]

En relación con el tratamiento asociada a un esquizonticida de acción rápida, como la quinina, ha demostrado ser muy eficaz a dosis de 1-2 gr./día a partir del 3º día de tratamiento con quinina y durante 7 días en zonas del Sudeste Asiático [39].

9.- **Artemisina y derivados**

La artemisina (Artemeter [R] , Paluther[R]) es una lactona de sesquiterpeno aislada de la Artemisa annua una planta que ha sido utilizada tradicionalmente en China para el tratamiento de la fiebre (no se conocia el paludismo como tal) La artemisina y sus derivados tienen un efecto esquizonticida rápido y muy potente. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud pero se sabe que penetra rápidamente en el huesped y se acumula en la pared de los parásitos modificando la permeabilidad de su membrana.

La artemisina es poco soluble en agua , por lo que se han estudiado diferentes derivados para aumentar tanto la hidro como la liposolubilidad , entre ellos cabe citar el artemeter, el artesunato y el ácido artenílico. Los derivados hidrosolubles son de gran utilidad para las preparaciones intravenosas (ácido artenílico y artesunato) mientras que los derivados liposolubles son utilizados para la vía intramuscular(arteméter).

La artemisina y sus derivados son menos tóxicos que la cloroquina [40]. El efecto tóxico más importante se presenta en las células hematopoyéticas de la médula ósea, en especial de la serie eritroide. También se ha descrito cardiotoxicidad a dosis elevadas en experimentación animal [18].

La artemisina y sus derivados se han usado ampliamente en China y sus resultados han demostrado que producen una supresión rápida de la parasitemia, más rápida que la quinina [41], la cloroquina [40] o la mefloquina. Parece que su eficacia es mayor en los casos de paludismo cerebral [42]. Sin embargo, todavía no se tienen estudios importantes sobre su eficacia y toxicidad fuera de China. En la actualidad se están ensayando combinaciones con Mefloquina y Benflumetol para disminuir los altos índices de recrudescencias producidas cuando se administra la artemisina sola.

10.- **Otros medicamentos antipalúdicos**

Dentro de este apartado revisaremos algunos medicamentos que se están investigando como el benflumetol, los trioxanos y las 8 aminoquinolinas [18].

El benflumetol fue sintetizado por los chinos en la década de los 70 y se encuentra comercializado desde 1987. No existe bibliografía suficiente para valorar este fármaco, aún cuando en los estudios de experimentación se ha comprobado que no produce efectos tóxicos importantes y que son reversibles al suspender el tratamiento. En la actualidad se esta utilizando en China una asociación de benflumetol y artemeter, con altos índices de curación. La multinacional farmacéutica Ciba lo comercializará para el resto del mundo en breve espacio de tiempo.

Debido a la similitud química de la artemisina y sus derivados con los trioxanos se han sintetizado cerca de 200 tipos de trioxanos simples así como tetraoxanos y peróxidos. De todos ellos, parece que los derivados del yingzhaosu A son los que más expectativas han creado por ser esquizonticidas de acción rápida y porque su actividad "in vitro" es similar a la mefloquina. Presentan efectos acumulativos asociados a mefloquina y artemisina.

Por último, citaremos a las 8-aminoquilinas, en concreto al WR238,605, que en las investigaciones "in vitro" ha demostrado mayor actividad como hipnozoiticida y esquizonticida que la primaquina.

INMUNIDAD Y RESISTENCIA A LOS FARMACOS ANTIPALUDICOS

Antes de comenzar con las indicaciones y las posibles pautas de la quimioprofilaxis creemos necesario

hacer una serie de consideraciones respecto a la inmunidad y la resistencia a los antipalúdicos. Lo característico de las infecciones parasitarias es que estimulen más de un mecanismo inmunológico, así la inmunidad mediada por células parece impedir el desarrollo del parásito dentro de los hepatocitos, mientras que los anticuerpos contra las formas extracelulares bloquean su capacidad para invadir nuevas células. De modo característico en el paludismo se encuentran elevadas la IgM y sobre todo la IgG.

Mientras que las respuestas de anticuerpos específicos son en su mayoría, dependientes de las células T (responsables también de la secreción del interferon (gamma) que inhibe la multiplicación del parásito en su estadio hepático), gran parte de la producción de anticuerpos inespecíficos se debe probablemente a los antígenos liberados de los parásitos, que actúan como mitógenos inespecíficos de las células B.

El mecanismo mediante el cual los anticuerpos específicos controlan la infección parasitaria y sus efectos

FASE	Esporozoito	Esporozoito Merozoito	Esporozoito Merozoito
MECANISMO			
EFECTO	Lesión directa o lisis mediada por el complemento	Bloquea la unión Evita el escape de la vacuola lisosómica	Intensificación de la fagocitosis

Figura 2. **Mecanismos inmunológicos del hombre frente al plasmodio**

se resumen en la Figura 2 (Fuente:modificado de Roit I. Inmunología) y podrían esquematizarse de la siguiente forma:

1.- Los anticuerpos pueden actuar directamente sobre el parásito para dañarlo, por si mismos o mediante interacción con el sistema del complemento.

2.- Los anticuerpos pueden neutralizar directamente al parásito bloqueando la unión de éste al eritrocito, ya queinhiben a un receptor especial que permite la entrada de los merozoitos.

3.- Los anticuerpos pueden intensificar la fagocitosis mediada por receptores para Fc en los macrófagos [43].

Por otra parte, conviene señalar que existe un equilibrio, en personas residentes en zonas endémicas, entre la parasitación constante y la inmunidad del individuo. Se habla entonces de personas "semiinmunes". Muchas personas originarias de paises tropicales presentan además una cierta resistencia natural frente al Plasmodium, debida a deficits encimáticos o alteraciones morfológicas de los eritrocitos. Si el estimulo antigénico desaparace el efecto protector de la inmunidad va reduciéndose hasta desaparecer, por completo, en un plazo máximo de dos años.

El aumento de las cepas de P.falciparum resistentes a la cloroquina y a otros antipalúdicos es inquietante. La OMS desarrolló la siguiente clasificación para describir los grados de resistencia de las cepas de P.falciparum a la cloroquina y que esta siendo aplicada a los otros antipalúdicos, aunque se ha cuestionado que sea apropiada para los fármacos de acción lenta.

Sensibilidad: se define como la desaparición de las formas asexuadas del parásito a los 7 días de iniciarse el tratamiento, sin una posterior recrudescencia:

Resistencia RI: se define como la desaparición de las formas asexuadas del parásito a los 7 días de iniciarse el tratamiento, seguido de una recrudescencia.
Resistencia RII: se define como una pronunciada disminución de las formas asexuadas del parásito, sin llegar a desaparecer.
Resistencia RIII: cuando no hay reducción de la parasitemia.

La resistencia a la cloroquina se extiende, hoy en día, por la mayor parte de Asia y las islas del Pacífico Occidental, América Central y del Sur y fundamentalmente en Africa Subsahariana.

La OMS ha divido el mundo en tres zonas a fin de aconsejar las diferentes pautas de quimioprofilaxis (Figura 3):

Zona A: Riesgo bajo de paludismo y estacional. No hay riesgo en zonas urbanas. P. falciparum ausente o sensible a cloroquina. Se recomienda profilaxis con cloroquina y en caso de bajo riesgo nada.

Zona B: Riesgo bajo en zonas urbanas. La Coroquina sola protege contra el P.vivax y asociada a Proguanil puede proteger contra P.Falciparum.

Zona C: Riesgo alto, sobre todo, en Africa Occidental y Amazonia. Presencia importante de P. falciparum resistente a la cloroquina. El riesgo suele ser menor en algunas zonas urbanas y en zonas de gran altitud.

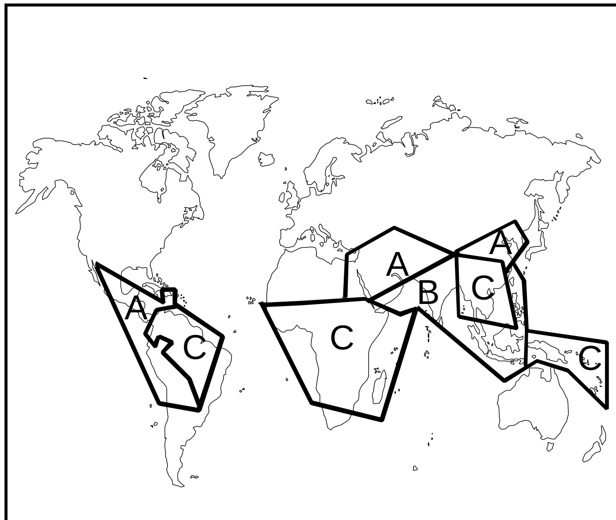


Figura 3: Recomendaciones para la quimioprofilaxis por zonas palúdicas

El conocimiento de la extensión de la resistencia en términos de distribución geográfica y el grado de resistencia es importante para el desarrollo de políticas para un uso racional de los medicamentos. El uso de medicamentos a dosis por debajo de las curativas contribuye a la selección de resistencias.

QUIMIOPROFILAXIS

Las pautas de quimioprofilaxis aconsejadas por la O.M.S deben ser entendidas únicamente a titulo orientativo, ya que, debe adecuarse a cada individuo. Teniendo siempre en cuenta la situación clínica del individuo, el país o la zona donde va a trabajar, la época del año y la duración de su estancia .(Tabla 2):

Tabla 2: Quimioprofilaxis del paludismo.

Fármaco	**Dosis/Presentación**	**Zona**	**Observaciones**
Cloroquina (Resochin^{R}) (Nivaquine 300^{R}*).	2 comprimidos(250 mg) una vez a la semana y el mismo día de la semana * 1 comprimido una vez a la semana	A B C	* En la zona B asociada a proguanil * En la zona C solo se recomienda asociada a Proguanil en Mauritania, Somalia,Namibia y Sudáfrica.
Proguanil (Paludrine^{R})	2 comprimidos(100 mg) diarios.	B C	* Siempre asociado a cloroquina.
Mefloquina (Lariam^{R})	1 comprimido(250 mg) a la semana	C	* Ver efectos secundarios de la mefloquina(pág. 6).
Doxiciclina (Vibracina^{R})	1 comprimido(100 mg) diario	C	* Solo como sustitutivo de la mefloquina.

Así pues, podemos extraer la primera conclusión respecto a la quimioprofilaxis, si el individuo va a realizar una breve estancia en una zona palúdica debería realizar quimioprofilaxis; por el contrario si la estancia se prevé que pueda ser larga (como es el caso de los trabajadores del mar que en algunos ocasiones se realiza durante toda la vida laboral) debería de estudiarse la posibilidad de limitarse exclusivamente a las medidas de protección o de barrera y no hacer quimioprofilaxis.

En cualquier caso, antes de recomendar un medicamento para la profilaxis se deberían tener en cuenta algunas cuestiones:

a.- Las contraindicaciones del farmaco elegido.
b.- La existencia de historia previa de alergia o de efectos secundarios graves tras el uso de un medicamento, no se debe prescribir para la quimioprofilaxis.
c.- Los enfermos crónicos deben recibir consejo médico individualizado (p.ej. dosis normales de antipalúdicos pueden ser tóxicos en aquellos pacientes con insuficiencia hepática y/o renal).
d.- La administración conjunta de mefloquina y otros medicamentos de la misma familia (p.ej. quinina, quinidina y cloroquina) debe hacerse sólo bajo estrecha supervisión médica por la posible suma de sus efectos tóxicos cardíacos. Deben sopesarse los riesgos y beneficios

de la administración de mefloquina a individuos que están tomando otros medicamentos con acción conocida sobre la conducción cardíaca.
e.- Las vacunaciones con bacterias vivas atenuadas, como la de la vacuna oral del tifus, deben ser completadas al menos 3 días antes de la primera dosis quimioprofiláctica de mefloquina.
f.- Las personas que desempeñan tareas que exigen gran coordinación y capacidad de discriminación espacial, como es el caso de los tripulantes de puente o aquellos que manejan maquinaria no deberían hacer quimioprofilaxis con mefloquina. La cloroquina puede ser causa de visión borrosa y mareos en algunas personas, por lo que se debe cambiar de quimioprofiláctico si estos síntomas se presentan.

Los trabajadores del mar suelen realizar campañas de 4-5 meses de duración con estancias breves en los puertos de zonas endémicas. Un pequeño grupo de trabajadores de estas empresas marítimo-pesqueras desarrollan su actividad permanentemente en tierra(oficinas, reparaciones,etc) con campañas de duración similar . Esta situación provoca que, aquellos que realizan algún tipo de quimioprofilaxis, las prolonguen durante años de forma ininterrumpida.

La quimioprofilaxis de forma prolongada, durante años, produce un porcentaje importante de abandonos o de pautas inadecuadas, así como importantes efectos secundarios [44,45,46].

Por otra parte, en otro colectivo con riesgos similares, personal de líneas aéreas, no se recomienda la quimioprofilaxis prolongada y se aconseja la utilización de los métodos de barrera para impedir la picadura del mosquito y llevar medicación antipalúdica para realizar un tratamiento presuntivo [47].

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Los factores más importantes que determinan la supervivencia de pacientes con malaria por P. falciparum son el diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento.

Las dos técnicas más conocidas y utilizadas para el diagnóstico son la extensión y la gota gruesa ambas tienen sus ventajas e inconvenientes pero son las que facilitan el mejor diagnóstico. También se están utilizando otras técnicas como el QBC y la serología. Esta última muy útil en los estudios epidemiológicos y en controversia en cuanto al diagnóstico individual, aunque generalmente titulos de > 200 indican infección reciente [6,48].

Por otra parte, existe en el mercado otro sistema de diagnóstico rapido conocido como "PARASIGHT F " (comercializado en España) que ofrece una importante ayuda para el disgnóstico a bordo de los barcos o en lugares con dificultad para contar con otros servicios de apoyo, debido fundamentalmente a su facil manejo y a su fiabilidadad con una especificidad del 90% y una sensibilidad del 93% [49,50,51].

El tratamiento del paludismo depende de la especie del plasmodio, del estado clínico del enfermo y de la posible resistencia a la cloroquina.

La cloroquina es el tratamiento de elección para tratar el paludismo producido por P.vivax, P. ovale y P. malariae. La dosis terapéutica es de 3gr.de difosfato de cloroquina a razón de 1gr por vía oral, seguido de 500 mgr a las seis horas y luego 500 mgr al día durante tres días. La mejoría clínica y la desaparición de la parasitemia se produce a los 2 o 3 días (Tabla 3).

En los casos producidos por P.vivax y P. ovale debe de darse, una vez terminado el tratamiento con cloroquina , la pauta de tratamiento con primaquina (15 mgr de sustancia base/ día durante 14 días).

Respecto al P.falciparum se debe tratar según las información que se disponga de las resistencias descritas en la zona, a priori se debe suponer resistencia a la cloroquina en las zonas B y C y a la sulfadoxina-pirimetamina en toda la zona C.

La quinina sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento del paludismo grave. Puede utilizarse bien sola o asociada a otros fármacos como mefloquina, tetraciclinas o sulfadoxina-pirimetamina.

Otras fármacos alternativos al uso de la quinina son la asociación sulfadoxina-pirimetamina, para los paludismos leves, o el empleo de mefloquina, halofantrina o artemisina a las dosis indicadas en el tabla resumen de tratamiento en los casos más complicados.

Las consideraciones generales realizadas para la quimioprofilaxis en relación a alergias, enfermedades crónicas, etc se pueden hacer extensivas al tratamiento. Además se tendrían que tener en cuenta otras consideraciones:

* Los vómitos con terapia antipalúdica son menos frecuentes si primero se baja la fiebre con antipiréticos o friegas con esponja y agua templada. Se debe dar una segunda dosis completa a los pacientes que vomitan menos de 30 minutos después de recibir el antipalúdico. Si aparece el vómito 60 minutos después de una dosis, se debe proporcionar una media dosis adicional (de antipalúdico).

* Nunca debe instaurarse un tratamiento con el mismo fármaco que se realizó la quimioprofilaxis.

Tabla 3 : Tratamiento del paludismo.

Fármaco	Dosis/Presentación	Zona	Observaciones
Cloroquina (Resochin^R) (Nivaquine 300 ^R *)	4 comprimidos (250 mgr) seguidos de 2 comp. a las 6 horas y 2 comp. durante 3 días. * 2 comprimidos seguidos de 1 comp. a las 6 horas y 1 comp durante 3 días.	A B C	* Cuando se sospechen resistencias en la zona C se utilizará otro fármaco antipalúdico.
Mefloquina (Lariam^R)	4 comp.(250 mgr) seguidos de 2 comp. a las 6-8horas o bien 15mg/Kg de peso en dos dosis	C	* Precaución en cardiopatas. * Puede asociarse a quinina(pág. 7) * contraindicada en individuos con antecedentes de psicosis o convulsiones
Halofantrina (Halfan^R)	6 comp.(250 mg) repartidos en 3 tomas a intervalos de 6 horas o bien 24 mg/Kg de peso en las mismas tomas.	C	* Precaución en cardiopatas. * Contraindicada en individuos con el síndrome del Q-T largo.
Quinina (Quinimax^R)	1 ampolla(400 mg)/ 12 horas durante 3 días o bien 25 mg/Kg de peso hasta un máximo de 1,5 gr./día	C	* Existen otras pautas tanto para vía oral como en perfusión(pág. 5). * Puede utilizarse asociada a otros fármacos(pág.5 y 7) * Precaución en cardiopatas.
Tetraciclina (Tetralen^R)	4 - 8 comp. (250mg) / día repartidos en 4 tomas durante 7 días	C	* Solo asociada a quinina
Sulfadoxina-Pirimetamina (Fansidar^R)	3 comp.(500mg +25 mg) en una sola toma	B	* Cuando se ha usado la cloroquina como quimioprofilaxis
Artemisina (Paluther 80^R)	1 ampolla(80mg) /12 horas durante 3 días por vía I.M. o 2 ampollas el 1ª día y 1 ampolla durante los 4 días siguientes	C	* Solo produce efectos cardiotóxicos a dosis muy elevadas.

* Si la quimioprofilaxis se realizó con mefloquiana, está contraindicado el tratamiento con halofantrina.

* Cuando se asocian quinina y mefloquina para el tratamiento siempre debe darse la quinina en primer lugar y tras un intervalo de 12 horas comenzar la administración de mefloquina, debido a la posible sumación de efectos cardiotóxicos.

Por último, y para finalizar el apartado del tratamiento, quisiéramos hacer hincapié en que si la instauración de la quimioterapia antipalúdica es urgente, también lo es la aplicación de medidas de soporte vital. Puesto que, el paludismo grave suele presentar complicaciones importantes como anemia grave, shock, encefalopatía, distress respiratorio, hipoglucemia, insuficiencia renal aguda y fiebre biliosa hemoglobinúrica. Estas complicaciones se tratarán como en cualquier paciente en estado crítico. Por tanto en las consultas radio-médicas sería aconsejable actuar de la siguiente forma:

a.- Fiebre sospechosa de paludismo no complicado (sin vomitos ni diarrea intensa): tratamiento con halofantrina o mefloquina a las dosis indicadas. La cloroquina debería quedar descartada por las posibles resistencias.

b.- Fiebre sospechosa de paludismo complicado o ante vomitos y/o diarrea intensa: tratamiento con quinina IM hasta que el enfermo pueda pasar al tratamiento vía oral con quinina, halofantrina, mefloquina o doxiciclina.

EMBARAZO E INFANCIA

Como ya se indicaba en la introducción el presente informe va encaminado a facilitar información a los médicos del Servicio de Sanidad Marítima que atiende a los trabajadores del mar ,en su gran mayoria son hombres,

y en el caso de las mujeres la propia legislación impide que trabajen durante el embarazo. De todos modos, hemos considerado conveniente introducir este apartado para facilitar información tanto a las trabajadoras como a los posibles acompañantes de los trabajadores del mar.

En principio, durante el primer trimestre del embarazo estan desaconsejados todos los fármacos antipalúdicos tanto para quimioprofilaxis como para tratamiento. Para la profilaxis pueden ser utilizados tanto la cloroquina como la mefloquina, pero teniendo presente que pueden producirse efectos adversos. La doxiciclina y la halofantrina están desaconsejadas en embarazadas y en niños menores de 8 años. Para el tratamiento puede utilizarse la cloroquina, la quinina y la mefloquina, esta última a dosis elevadas es teratógena.

En los niños el paludismo presenta algunos sintomas diferentes a los adultos y que conviene conocer como la tos frecuente, las convulsiones y la hipoglucemia.También es necesario hacer constar que el paludismo cerebral puede dejar secuelas irreversibles.

Las mujeres embarazadas y los padres con niños pequeños deberían cuestionarse la necesidad de viajar a zona palúdicas, puesto que para estos grupos no hay una quimioprofilaxis que sea a la vez efectiva y segura. Así pues, se debe aconsejar que las mujeres embarazadas o que deseen quedarse embarazadas y los niños pequeños, no viajen a estas áreas palúdicas.

VACUNA

Desde hace más de 30 años, la vacuna contra el paludismo ha sido objeto de intensas investigaciones. En 1987 Patarroyo y su equipo comunicaron la síntesis de una nueva vacuna denominada SPf66, se trata de un polímero híbrido sintético que contiene tres proteínas correspondientes al estadio sanguíneo asexual ligadas por secuencias Pro-Asn- Ala-Asn-Pro derivadas de la proteína circunsporozoita del P.falciparum.

En 1993, un ensayo clínico en fase III aleatorizado a doble ciego, controlado mediante placebo realizado en Colombia, evidenció una eficacia protectora frente al P.falciparum del 39%.También se puso de manifiesto la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de dicha vacuna [52], así como la variabilidad de la vacuna en relación a la raza, parece ser más efectiva en población blanca[53,54] . Por otra parte, se realizó un ensayo clínico similar en niños de Tanzania, en una zona de alta endemia de P.falciparum, donde se ha confirmado que la vacuna puede inducir una inmunidad parcialmente efectiva en estas zonas. La estimación de la eficacia vacunal fue del 31% [55]

Si bien es cierto que en otros procesos infecciosos una eficacia de estas características se consideraría baja, en el caso del paludismo podemos afirmar que es importante, sobre todo, si conlleva una disminución similar de la mortalidad. No están finalizadas las investigaciones, pero es indudable que supone un gran paso hacia delante en la lucha contra el paludismo.

BIBLIOGRAFIA

1 Stürchler,D. Endemic areas of tropical infections. Roche, Basilea 1988;175-184.
2 Tropical diseases in media spotlight TDR. News 1990;31:3.
3 Pull,J.H. Informe sobre una misión efectuada en España para completar la certificación de erradicación del paludismo. Reg. Sanidad Hig. Pública(Madrid) 1965; 7-9: 369-373.
4 Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia del paludismo en España. Años 1991 a 1993. España 1993. Boletin Epidemiológico y Microbiológico. Vol1.nº13: 250-255.
5 Vicente,A. Enfermedades y Accidentes relacionados con el trabajo marítimo.II Congreso de Medicina Marítima. Cartagena: Sociedad Española de Medicina Marítima, 1995.209-214.
6 Bada,JL. Cabezos J. Durán E. Enfermedades parasitarias: paludismo, filariasis, esquistosomiais. Medicine. 1994; 6(75):3301-3312.
7 Gilles,HM. Tratamiento del paludismo grave y complicado. Ginebra. 1993. Organización Mundial de la Salud.
8 Bia FJ. Malaria prophylaxis: taking aim at constantly moving targets. Yale J Biol Med. 1992;65(4): 329- 336.
9 WHO.International travel and health:vaccination requeriments and health advice. Geneva.WHO.1995. WHO.International travel and health:vaccination requeriments and health advice.Geneva.WHO.1995.
10 Beach RF. Ruebush TK. Sexton JD. Bright PL. Hightower AW. Breman JG. Mount DL. Oloo AJ. Efectiveness of permethrin-impregnated bed nets and curtains for malaria control in a holoendemic area of western Kenya. Am J Trop Med Hyg.1993;49(3):290-300.
11 Van Gompel A, Van Cleempoel R, Verbist R, Verhaert P, Van den Ende J. A guideline about malaria (anno1993) for officers and seamen of the merchant marine. II International Symposium on maritime health.Antwerp(Bélgica) 69-92
12 Keystone J.S.Prevention of Malaria. Drugs 39(3), 338-339.
13 Ette EI, et al. Efects of ranitidine on chloroquine disposition. Drug Intell Clin. Pharm. 1987; 27: 813-816.
14 Hall AP. Quinine and chloroquine antagonism in falciparum malaria. Trans R Soc Med Hyg. 1973; 67: 425.
15 Drysdale SF, et al. Proguanil, chloroquine and mouth ulcers. Lancet 1990; 335:164.
16 Achumba JI, et al. Chloroquine-induced acute dystonic reactions in the presence of metronidazole. Drug Intell Clin Pharm 1988; 22: 308-310.
17 Okitolonda W et al.Hig incidence of hipoglycaemia in

african patients treated with intravenous quinine for severe malaria. Br Med J. 1987; 295:716-718.
18 OMS. Quimioterapia Práctica del Paludismo.Informe de un grupo científico de la OMS.Serie de Informes Técnicos 805. 1990.
19 Schleshinger P et al. Antimalarial agents: mechanism of action. Antimicrob Agent Chemoter. 1988; 32:793-798.
20 Karbwang J et al. Clinical pharmacokinetics of mefloquine. Clin Pharmacokinetic. 1990; 19:264-279.
21 Stürchler D et al. Neuropsychiatrics side effects of mefloquine.N Engl J Med. 1990; 322:1752-1753.
22 Stuiver PC et al. Acute Psychosis after mefloquine.Lancet. 1989;2:282.
23 Luxemburger C et al. Mefloquine for multidrug-resistant malaria. Lancet 1991; 38:1268.
24 WHO. WHO model prescribing information drugs used in parasitic diseases.Geneve.WHO.1990.
25 Lobel H et al. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. Lancet.1993.341:848-851.
26 Blauer G. Interaction of ferriprotoporphyrin IX with the antimalarials amodiaquine and halofantrine. Biochemistry International. 1988;17:729-734.
27 Peters W et al.The chemoterapy of rodent malaria XLII.Halofantrine and halofantrine resistence. Annals of Tropical Medice and Parasitology. 1987;87:639-646.
28 Broom C. Human Pharmacokinetics of halofantrine hydrochloride. Parasitology Today. 1989;Supple.:15-20.
29 Baudon D et al.Efficacite de la cure radicale par halofantrine sur la prevention du paludisme d'importation a P. falciparum.Ann Soc Belg Med Trop.1992;72(4): 263-270.
30 Shanks GD et al. Postexposure Administration of Halofantrine for the Prevention of Malaria. Clinical Infectious Diseases.1993;17:628-631.
31 Watkins WM et al. A preliminary pharmacokinetic study of the antimalarial drugs. Proguanil and clorproguanil. Pharm Pharmacol 1987: 39:261-265.
32 Bygbjerg I, Flachs H. Effect of oral proguanil on human lymphocyte proliferation. European Journal of Clinical Pharmacology 1986; 30: 249-251.
33 Boots M et al. Megaloblastic anemia and pancytopenia due to proguanil in patients with chronic renal failure. Clin. Nephrol. 1982; 18: 106-108.
34 Phillips-Howard P. Efficacy of drug prophylaxis. J. R. Soc Med. 1989; 82 (suppl 17): 23-29.
35 Karwacki J. et al. Proguanil-sulphonamide for malaria prophylaxis. Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1990; 84: 55-57.
36 Development of recommendations for the protection of short-stay travellers to malaria endemic areas: memorandum from two WHO meetings. Bulletin of the World Health Organization. 1988; 66: 177-196.
37 Pang LW et al.Prophylactic treatment of vivax and falciparum malaria with low-dose doxicycline.Journal of Infectious Diseases 1988;158: 1124-1127.
38 Gras C et al. Place actuelle de la doxycycline dans la chimioprophylaxie du paludisme a P. falciparum. Bull. Soc Pathol Exot.1993;86(1):52-55.
39 Meek SR et al. Treatment of falciparum malaria with quinine and tetracycline or combined mefloquine/sulfadoxine/pyrimethamine on the Thai-Kampuchean border. American Journal of tropical medicine and hygiene. 1986;35: 246-250.
40 White NJ et al. Comparison of artemeter and chloroquine for severe malaria in Gambian children. Lancet.1992; 339: 317-321.
41 Arnold K et al. A randomized comparative study of artemisine suppositories and oral quinine in acute falciparum malaria. Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1990; 84: 499-502.
42 Pe Than Mynt et al. Clinical study of treatment of cerebral malaria with artemether.Trans R Soc Trop Med Hyg.1989;83:79.
43 Roitt I. Brostoff J. Male D. Inmunología. Salvat 2ª Edición.1991; 17:1-22.
44 Herrador J. El paludismo entre los trabajadores del mar:¿Enfermedad profesional o accidente de trabajo? Poster. III Jornadas Nacionales de Medicina Marítima. Bamio.1994 (en prensa).
45 Yañez S. Patología del sector laboral marítimo español en medio tropical.Tesina del III Master en Medicina Tropical. Universidad de Barcelona.1992.(no publicado).
46 Fegan D. Glennon J. Malaria prophylaxis in long-term expatriate mineworkers in Ghana. Occup Med.1993; 43(3):135-138.
47 Steffen R. Holdenner F. Wyss R. Nurminen L. Malaria prophylaxis and self therapy in airline crews. Aviat Space Environ Med. 1990; 61(10):942-945.
48 Chipaux JP, Du Saussay C. Akogbeto M. Interet du dosage des anticorps palustres chez les sujets non inmuns en zone holoendemique. Med Trop . 1989; 49(4): 409-413.
49 Dietze R, Perkins M, Boulos M, Luz F, Reller B, Corey R. The diagnosis of plasmodium falciparum infection using a new antigen detection system. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995;52(1): 45-49.
50 Beadle C et all. Diagnosis of malaria by detection of plasmodium falciparum HRP-2 antigen with a rapid distick antigen - capture assay. Lancet. 1994; 343: 564-568.
51 Schiff CJ, Minjas J, Premji Z. The ParaSight-F test: a simple rapid manual dipstick test to detect plasmodium falciparum infection. Parasitology Today. 1994;10(12): 494-495.
52 Valero MV. Amador LR. Galindo C et al. Vaccination with SPf 66 a chemically synthesised vaccine against Plasmodium falciparum in Colombia. Lancet. 1993; 341: 706-710.
53 Sempertegui F, Estrella B,Mosscoso J et al. Safety, inmunogenicity and protectiveaffect of the SPf66 malaria synthetic vaccine against Plasmodium falciparum infection in a randomized double-blind placebo-controlled field trial in a endemic area of Ecuador. Vaccine 1994; 12:337-342.
54 Noya GO, Berti YG, De Noya BA et al. A population based clinical trial with the SPf66 synthetic Plasmodium falciparum malaria vaccine in Venezuela. J Infect Dis 1994:170:396-402.
55 Alonso PL. Smith T. Armstrong JRM. et al. Ensayo aleatorizado sobre la eficacia de la vacuna SPf66 contra la malaria por Plasmodium falciparum en niños del sur de Tanzania. Lancet (Ed. Esp.). 1995; 26(3):145-152.